DISSEMINIERTE INTRAVASALE GERINNUNG BEI NEUGEBORENENSEPSIS

Arnd Remien

1972

Aus der Universitäts-Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr.med K.Betke

DISSEMINIERTE INTRAVASALE GERINNUNG BEI NEUGEBORENENSEPSIS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Arnd Remien

aus

Malente

1972

DISSERTATIONSDRUCK -SCHÖN- München 23, Belgradstraße 11

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.med	W.Marget
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.med	K.Betke
Dekan:	Prof.Dr.med	W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.72

1. Einleitung 1

2. Grundlagen: a. Experimentelle und klinische Daten zur disseminierten intravasalen Gerinnung 2

b. Besonderheiten im Blutgerinnungssystem des Neugeborenen 4

3. Patienten, Material und Methoden

a. Patienten 7

b. Gewinnung und Behandlung der Blutproben 8

c. Methoden 9

4. Ergebnisse: a. Gerinnungsuntersuchungen bei herz- und lebergesunden reifen Neugeborenen 16

b. Gerinnungsuntersuchungen bei Neugeborenen mit septischen Infektionen 17

c. Tabellarische Zusammenfassung 20

5. Diskussion 28

6. Zusammenfassung 34

7. Abkürzungen 36

8. Literaturverzeichnis 37

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0076

1. Einleitung

Die septische Infektion im Neugeborenenalter ist trotz massiver und gezielter Antibiotikatherapie und intensiver Betreuung heute noch eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose und hoher Letalität. Die anfängliche Symptomarmut, der häufig perakute Verlauf, die pränatale Infektion und die immunologische Lage des Neugeborenen mit dem Mangel der Immunglobuline A und M sind als Ursachen diskutiert worden (56).

Die Suche nach diagnostischen Parametern der Neugeborenensepsis ergab ausgeprägte Thrombozytopenie als häufigen Befund, ohne daß dafür befriedigende Erklärungen gegeben werden konnten (57, 68). Da bei septischen Infektionen im Erwachsenenalter (51, 70, 76, 29) und im Kindesalter (16, 1) Thrombozytopenien im Zusammenhang mit disseminierter intravasaler Gerinnung (DIG) beobachtet wurden, lag die Vermutung nahe, daß die Thrombozytopenie auch bei Neugeborenensepsis ein Symptom dieser Komplikation ist. DIG ist durch in-vivo-Aktivierung des Blutgerinnungssystems mit Fibrinablagerungen in der Endstrombahn charakterisiert (24); es kommt zu Mikrozirkulationsstörungen, zu Nekrosen in lebenswichtigen Organen und zu rascher Verschlechterung der Kreislaufsituation (52). Diese Vorgänge könnten maßgeblich an dem ungünstigen Krankheitsverlauf der Neugeborenensepsis beteiligt sein. Es wurde deshalb versucht, herauszufinden, ob DIG bei Neugeborenensepsis vorkommt und eine therapiepflichtige Komplikation darstellt (57, 68).

2. Grundlagen

a. Experimentelle und klinische Daten zur DIG

DIG wird bei der Anwesenheit gerinnungsfördernder Substanzen in der Blutbahn ausgelöst. Dazu gehören Endotoxin, Antigen-Antikörperkomplexe und thromboplastisches Material des Endothels (64). Diese Substanzen aktivieren das Blutgerinnungssystem über sogenannte Mediatoren (24), d.h. über Mechanismen, deren Natur noch weitgehend unbekannt ist.

Nach einer initialen Phase von Hyperkoagulabilität kommt es zu Thrombozytensturz, zu einem Abfall des Fibrinogenspiegels und zu Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren II, V, VII / X und VIII (7). Um der Dynamik dieses Vorgangs gerecht zu werden, hat LASCH die Bezeichnung Verbrauchskoagulopathie vorgeschlagen. Pathologisch-anatomisch ist DIG durch das disseminierte Auftreten von fibrinreichen Gerinnseln in der Endstrombahn gekennzeichnet (11).

Zur Beseitigung der Fibrinniederschläge wird das fibrinolytische System aktiviert. Dadurch gelangen Fibrinspaltprodukte (FSP) in das zirkulierende Blut (38). Diese Spaltprodukte haben als Antithrombin VI (49) gerinnungshemmenden Einfluß. Aus dem Zusammenspiel von Gerinnung und Fibrinolyse ergibt sich, ob es zum Persistieren von Fibrinablagerungen kommt oder nicht (77, 50). Bei längerandauerndem Verschluß von Arteriolen und Kapillaren entstehen Nekrosen, die die Funktion der betroffenen Organe schwer beeinträchtigen können. Gehirn, Niere, Leber, Lunge und Milz werden bevorzugt befallen (11).

Experimentelle Studien wurden am generalisierten Shwartzman-Sanarelli Phänomen (GSSP) des Kaninchens durchgeführt, das durch zwei intravenöse subletale Endotoxingaben im Abstand von 24 Stunden ausgelöst wird (17). Dabei kommt es unter Schocksymptomatik zu einer in der Pathogenese noch unklaren gesetzmäßig ablaufenden DIG. Der Funktion des reticulo-endothelialen Systems (RES) wird bei dem Zustandekommen des GSSP eine wichtige Rolle zugesprochen (53). Bei Hemmung des RES mit Thorotrast (30, 74) kann nämlich das GSSP bereits mit einer subletalen Dosis Endotoxin hervorgerufen werden. Bei einigen Tierarten wurde die gleiche Reaktion nach Vorbehandlung mit Cortison (18) und nach nur einer Endotoxingabe

beobachtet. Von Bedeutung ist auch, daß das RES durch FSP und durch Lipide belastet wird; in diesen Fällen konnte das GSSP häufiger und mit geringeren Gaben von Endotoxin ausgelöst werden (63).

Durch vorher induzierte Thrombozytopenie (55) oder durch Leukopenie (27, 15) konnte beim Kaninchen das GSSP verhindert werden. Bei heparinisierten Versuchstieren kann durch Endotoxingaben ebenfalls kein GSSP ausgelöst werden (31). Es kommt jedoch regelmäßig zum Absinken der Thrombozytenzahl ohne Veränderung im Gerinnungssystem. Gleichzeitige Applikation von Streptokinase und Endotoxin ruft keine Fibrinablagerungen hervor (50). Trotzdem kommt es zu Thrombozytopenie und starker Blutungsneigung.

Mit Endotoxininfusionen bei Kaninchen über 14 Stunden sind GRAEFF und BELLER den Verhältnissen bei bakteriellen Infektionen näher gekommen (8, 32). Schockzustände mit Zeichen von DIG wurden auch bei dieser Versuchsanordnung beobachtet. Eine Defibrinierung, wie sie beim klassischen GSSP gefunden wird, konnte auch mit sehr hohen Dosen Endotoxin nicht erreicht werden. Über die Auslösemechanismen der DIG herrscht immer noch wenig Klarheit. Da Endotoxin in vitro keine gerinnungsfördernden Eigenschaften entfaltet, müssen in vivo Systeme -Mediatoren- (24) existieren, die von Endotoxin beeinflußt werden können und ihrerseits das Blutgerinnungssystem aktivieren.

Drei Systeme der Gerinnungsaktivierung werden hauptsächlich diskutiert: (64, 24)

1. Aktivierung des Hageman Faktors
2. Freisetzung von Thrombozytenfaktor 3
3. Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus Endothel, Tumorgewebe u.a.

In den letzten Jahren zeigte sich, daß DIG beim Menschen ein häufiges Krankheitsbild darstellt. So wurden in der medizinischen Universitätsklinik Gießen innerhalb von 3 Jahren auf 13 Fälle von Hämophilie und 9 Fälle von Willebrand Jürgens Syndrom 300 Fälle von DIG beobachtet (52). Bei einer Reihe von Grundkrankheiten wurde DIG als zusätzliche Komplikation beschrieben:

septische Infektionen durch Bakterien, Viren
und Pilze (16, 60, 20, 21, 24, 29)
geburtshilfliche Komplikationen (49)
cardiogener Schock (52)
metastasierende Tumoren (59)
Leukämie (13)
Lebercirrhose (40)
hämolytisch-urämisches Syndrom (61)
Panniculitis nodosa (47)
Kasabach Merritt Syndrom (81)
cyanotisches Herzvitium (43)

Bei perinatal verstorbenen Früchten wies BLEYL (10) in 57 % der untersuchten Fälle intravasale Fibringerinnsel nach. Bei unreifen Früchten waren Anzeichen von DIG noch häufiger vorhanden. Daraus wurde eine besondere Anfälligkeit für DIG in der Perinatalperiode abgeleitet. Trotzdem ist DIG im Neugeborenenalter immer noch ein wenig untersuchtes Krankheitsbild. Bei Atemnotsyndrom (35), generalisierter Herpes simplex Infektion (60), bei Purpura fulminans (4) und bei abakterieller Endocarditis (48) wurde DIG beschrieben.

Obwohl DIG mit vollständiger Defibrinierung vorkommt, überwiegen Formen mit weniger ausgeprägtem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (2). Chronische DIG mit erhöhtem Fibrinogenumsatz aber subnormalem bis normalem Plasmafibrinogenspiegel sind beobachtet worden (62, 83).

Klinische Symptome von DIG sind (52):

Hämorrhagische Diathese
protrahierter Schock
sekundäre Organschäden durch gestörte Mikrozirkulation (39)
(Niere, Leber, Lunge, Gehirn, Haut).

b. Besonderheiten im Blutgerinnungssystem des Neugeborenen

Das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen weicht von dem des Erwachsenen in mehreren Punkten ab. Die Kenntnisse sind zum Teil noch lücken-

haft. Große Unterschiede kennzeichnen die Angaben der verschiedenen Autoren. Eine natürliche starke Streuung der einzelnen Gerinnungsaktivitäten bei verschiedenen Individuen und unterschiedliche Methoden werden als Gründe dafür angeführt.

Qualitativ unterscheidet sich sogenanntes fetales Fibrinogen, das aus Nabelschnurblut gewonnen wird, von Erwachsenenfibrinogen. Die abweichenden Eigenschaften von fetalem Fibrinogen lassen sich kurz beschreiben (79):

erhöhte Thrombinsensibilität
erhöhte Fibrinogen/Fibrin Umwandlungsgeschwindigkeit
erhöhte fibrinolytische Resistenz.

Andererseits hat fetales Fibrinogen die gleichen physikalischen Eigenschaften wie adultes Fibrinogen. Die Antigenität und die Zahl der Antigendeterminanten pro Gewichtseinheit Fibrinogen sind ebenfalls gleich. Spaltprodukte zeigen keine abweichenden antigenetischen Leistungen.

Quantitative Abweichungen wurden bei vielen gemessenen (6, 45, 67, 36, 37) Gerinnungsfaktoren gefunden. Im Nabelschnurblut sind die Faktoren Prothrombin (II), Prokonvertin (VII), Christmas - Faktor (IX) und Stuart Power Faktor (X) stark und Proakzelerin (V) und antihämophiles Globulin (VIII) geringfügig vermindert. Die Gerinnungsaktivitäten sinken zunächst weiter ab und erreichen zwischen dem ersten und dritten Lebenstag einen tiefsten Wert; Faktor V schon am ersten Tag. Danach nimmt die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit wieder zu. Faktor V und VIII erreichen schon nach wenigen Tagen die Erwachsenennorm, während sich Faktor II erst nach Monaten in der Erwachsenennorm befindet.

Fibrinogen zeigt nach eingehenden Untersuchungen von KARITHZKY (41) et al. an unauffälligen Frühgeborenen keinen initialen Abfall. Der bei der Geburt schwach erniedrigte Fibrinogenspiegel steigt rasch an und erreicht nach 12 Stunden mit 240 mg % die Werte gesunder Erwachsener (nicht Schwangere). Da keine Abhängigkeit des Fibrinogenspiegels zum Geburtsgewicht bestand, dürften sich Reifgeborene ähnlich verhalten.

Andere Gerinnungsfaktoren wurden bei Frühgeborenen niedriger gefunden als bei Reifgeborenen (72). Dies wird nicht auf niedrigere Ausgangswerte bei der Geburt, sondern auf ein verzögertes Erreichen der Norm zurückgeführt. Die plazentare Übertragung einiger Gerinnungsfaktoren wird diskutiert (37).

Antithrombin II wurde beim Neugeborenen mäßig erhöht und Antithrombin III erniedrigt gefunden (45). BELLER berichtete von normalen Werten (6).

Trotz niedriger Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren und hohem Antithrombin II - Spiegel fallen Globalteste der Gerinnung wie Gerinnungszeit, Recalcificierungszeit und Heperarintoleranzzeit normal aus. Thrombelastogramme weisen meist auf Normo- bisweilen auf Hyperkoagulabilität hin (6, 67). Diese Tatsache wird von KÜNZER auf die Anwesenheit von fetalem Fibrinogen zurückgeführt (45).

Fibrinolyse:

In den ersten Lebensstunden ist das fibrinolytische System häufig aktiviert (BELLER (6) und BERGLUND (9) in Nabelschnurblut in 50 % der Fälle, ENGSTRÖM (23) in Venenblut in 56 % der Fälle). OEHME (67) fand bei 25 reifen Neugeborenen keine, bei 25 Frühgeborenen drei mal gesteigerte fibrinolytische Aktivität. Im Laufe des ersten Tages nimmt die Aktivität des fibrinolytischen Systems rasch ab (37, 22).

Als Folge primärer oder sekundärer Fibrinolyse wurden vermehrt FSP im Serum Neugeborener nachgewiesen (12, 78, 80). 24 Stunden post partum waren keine FSP mehr vorhanden. Ob FSP als Folge der häufig gesteigerten Fibrinolyse in den ersten Lebensstunden entstehen, oder ob FSP aus der Plazenta unter der Geburt in den kindlichen Organismus eingeschwemmt werden, ist unklar.

Der Plasminogenspiegel reifer Neugeborener liegt bei 50 % der Erwachsenennorm (22, 26). Der Plasminogenspiegel von Frühgeborenen ist noch stärker erniedrigt (42, 54).

Thrombozyten

Bei reifen gesundenen Neugeborenen weichen die Thrombozytenzahlen nur wenig von der Erwachsenennorm ab. HATHAWAY (35) fand bei 20 Neugeborenen

am ersten Lebenstag 200 000 - 400 000 Thrombozyten pro mm^3, ABLEIN (3) 200 000 ± 100 000 und MEDOFF (58) berichtete von 150 000 - 350 000 mit einem Mittelwert von 300 000 Plättchen pro mm^3 Blut.

Unauffällige Frühgeborene haben häufig erniedrigte Thrombozytenzahlen. MEDOFF (58) fand Plättchenzahlen zwischen 31 000 und 171 000. OEHME (67) konnte nur geringe Abweichungen von den Ergebnissen bei reifen Neugeborenen feststellen. FOGEL (35) beobachtete bei 35 Frühgeborenen über 1700 g Geburtsgewicht keinmal und bei 38 Frühgeborenen unter 1700 g Geburtsgewicht viermal Thrombozytenzahlen unter 100 000 / mm^3.

Bei vergleichenden Untersuchungen in Kapillar- und Venenblut Frühgeborener fand RIEGEL (71) nur geringfügige Unterschiede.

3. Patienten, Material und Methoden

a. Patienten

Um Normalwerte von gesunden Neugeborenen zu gewinnen, wurden zunächst Gerinnungsuntersuchungen bei Herz- und Lebergesunden Patienten über 2500 g Geburtsgewicht im Alter von 1 - 30 Tagen unternommen. Der Prothrombinindex (PI), der Fibrinogenspiegel und die Aktivitäten von Faktor II, V und VIII wurden bestimmt.

15 Patienten mit septischen Infektionen im Alter von 2 - 42 Tagen wurden in der Zeit von September 1969 bis Oktober 1970 untersucht. 7 Säuglinge hatten weibliches, 8 hatten männliches Geschlecht. 7 Patienten wogen bei der Geburt unter 2500 g, 8 waren reife Neugeborene über 2500 g Geburtsgewicht. Mit den Ergebnissen der Blutkultur wurde die Diagnose Sepsis gestellt: 14 mal wurden Bakterien und einmal Candida albicans isoliert. Häufige Erreger waren E. coli (viermal = 26,6 %), Pseudomonas aeruginosa (dreimal = 20,0 %), Klebsiellen (zweimal = 13,3 %) und Staphylokokken (zweimal = 13,3 %). Enterokokken, E. alcalescens, Listeria monocytogenes und Salmonella enteritidis wurden einmal nachgewiesen. Die Patienten wurden in der üblichen Weise behandelt. Frühgeborene wurden im Incubator gepflegt. Der Elektrolyt- und der Säure/Basenhaushalt wurde überwacht und Abweichungen korrigiert. Bei den Patienten 5 und 6 wurde eine Austauschtransfusion vorgenommen. In der Regel wurden bakterizid wirksame Antibiotika verabreicht, nur im Fall 13 wurden bakteriostatisch wirkende

Antibiotika gegeben.

Bei zwei Patienten wurde eine Heparintherapie versucht. Patient 14 erhielt eine einmalige Dosis von 2000 Einheiten Liquemin^{R}. Bei Patient 9 kam es nach der Heparingabe zu Blutungen, so daß Protaminsulfat gegeben wurde.

Von den 15 Patienten mit Sepsis verstarben 8 (53 %) im Verlaufe der Erkrankung. Patient 5 starb vier Wochen nach der letzten positiven Blutkultur durch Herzversagen. Der Rest (40 %) überlebte den Krankenhausaufenthalt. Der Unterschied in der Mortalität von Frühgeborenen (56 %) und von reifen Neugeborenen (50 %) war gering. Alle Patienten mit Coli-Sepsis sind verstorben, während keine Sepsis mit Pseudomonas aeruginosa tödlich endete.

Weitere Daten sind in Tabelle 1 - 3 zusammengestellt.

b. Gewinnung und Behandlung der Blutproben

Venenblut wurde nach steriler Punktion einer Kopfvene mit einer konusfreien Einmalkanüle Nr. 1 oder aus einem Nabelvenenkatheter abgenommen. Bei den Patienten 1 und 2 konnte Blut nur noch unmittelbar nach Eintritt des Todes durch Herzpunktion gewonnen werden.

In einem ersten Spitzröhrchen aus Kunststoff von 1,5 ml Fassungsvermögen wurde Blut aufgefangen. Dieses Röhrchen enthielt 0,15 ml sterile 3,8 % Natriumcitratlösung, so daß bei gefülltem Röhrchen Natriumcitratlösung und Blut im Verhältnis 1 : 10 gemischt war. Das Blut wurde sofort 10 Minuten lang bei 3000 Upm zentrifugiert. Das Plasma wurde von den Zellen getrennt und bei - 30° C bis zur Untersuchung aufbewahrt.

In einem zweiten Gefäß derselben Art, das 500 KIE Fibrinolysehemmer Trasylol^{R} enthielt, wurde ungefähr 1 ml Blut aufgefangen. Anschließend wurde die Probe 1 Stunde lang bei 37° C im Wasserbad incubiert. Bei ungerinnbarem Blut wurden 20 NIH Thrombin pro 1 ml Blut hinzugegeben. Nach dem Zentrifugieren bei 3000 Upm 10 Minuten lang wurde das Serum abgehebert und ebenfalls bei - 30° gelagert.

Auf diese Weise standen je nach Hämatokrit ungefähr 0,6 ml Plasma und 0,4 ml Serum für Gerinnungsuntersuchungen zur Verfügung. Die Abnahme größerer Blutmengen, die noch weitere Gerinnungsuntersuchungen möglich gemacht hätten, konnte den schwerkranken Neugeborenen, die ohnehin durch andere diagnostische Blutentnahmen belastet wären, nicht zugemutet werden. Wir beschränkten uns deshalb auf die wichtigsten Untersuchungen und auf die Methoden mit dem geringsten Verbrauch an Plasma und Serum.

c. Methoden

Thrombozytenzählung im Kapillarblut, Methode von BRECHER und CRONKITE (14)

Blut aus der Fingerbeere wird mit einer Mischpipette für weiße Blutkörperchen bis zur Marke 0,5 aufgezogen. Dann wird Procain hydrochlorid Lösung (Novocain^{R}) bis zur Marke 11 nachgezogen. Nach dem Mischen wird eine Neubauer-Zählkammer gefüllt. Man läßt die Thrombozyten mindestens 30 Minuten sedimentieren. Dann zählt man fünf Quadrate von je 1/25mm^2 Fläche im Mikroskop aus. Die Anzahl der gezählten Thrombozyten ergibt mit 1000 multipliziert die Anzahl der Thrombozyten pro 1 mm^3 Blut.

Prothrombinindex nach Quick (PI) (69)

Prinzip: Citratplasma wird mit Gewebsthrombokinase und Calciumchloridlösung versetzt. Dadurch wird das Plasma recalcifiziert und das exogene Gerinnungssystem aktiviert. Die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels wird bestimmt. Diese Zeit wird vom Prothrombinspiegel (deshalb PI), aber auch von den Faktoren des exogenen Gerinnungssystems V/VI, VII und X, sowie vom Fibrinogen- und Antithrombinspiegel beeinflußt.

Reagenzien: Citratplasma, siehe oben
Aktiviertes Thromboplastin (Dade)
$CaCl_2$ Lösung, 1/40 mol

Ausführung: In einem dünnwandigen Glasröhrchen werden 0,1 ml Citratplasma eine Minute bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Gleichzeitig werden je 0,1 ml vorgewärmte aktivierte Thromboplastinlösung und $CaCl_2$-Lösung zusammen aufgezogen. Dieses Gemisch wird kräftig in das Gefäß mit dem genau eine Minute vorgewärmten Plasma hineingeblasen. Gleichzeitig wird

eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Eine Stahl- oder Platinöse bewegt man so lange im Inkubationsgemisch auf und ab, bis ein Fibrinfaden an der Öse hängenbleibt. In diesem Moment wird die Stoppuhr angehalten und die Zeit abgelesen. Aus einer Eichkurve wird der PI in Prozent, der dieser gemessenen Zeit zugeordnet ist, entnommen. Doppelbestimmungen sind notwendig.

Eichkurve: Die Aufstellung einer Eichkurve ermöglicht es, den Grad der Abweichung der gemessenen Zeit in Prozent der Norm anzugeben. Dazu werden die Zeiten von 5 - 8 gesunden Erwachsenen wie oben beschrieben ermittelt und die durchschnittliche Gerinnungszeit gleich 100 % gesetzt. Die Zeiten der Plasmaverdünnungen 80 %, 60 %, 40 %, 20 % und 10 % mit 0,9 %iger Kochsalzlösung werden ebenfalls bestimmt. In einem Koordinatensystem werden die Verdünnungen gegen die entsprechenden Zeiten aufgetragen und die Punkte zu einer Kurve verbunden.

Der Zeit, die bei einem Patientenplasma ermittelt wird, ist auf der Kurve eine bestimmte Verdünnung in Prozent zugeordnet. Diese Verdünnung ist der PI des untersuchten Plasmas.

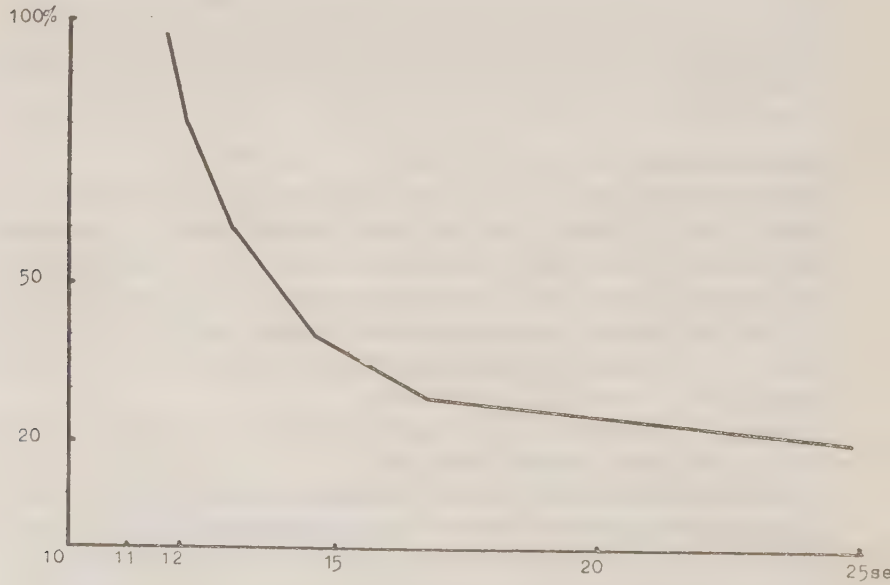

Abb.1 Eichkurve für den Prothrombinindex (Beispiel)

Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (73)

Prinzip: Citratplasma wird unter Zusatz eines Gemisches von Thrombozytenfaktor 3 und Kaolin recalcificiert. Die Dauer bis zum Auftreten des Fibrinfadens wird von den Faktoren des endogenen Systems VIII, IX, XII, II, V, X und I bestimmt.

Reagenzien: Citratplasma
PTT Reagenz (Behring)
$CaCl_2$ Lösung 1/40 mol

Ausführung: PTT Reagenz wird in 6 ml Aqua destillata gelöst. 0,2 ml PTT Reagenzlösung werden zusammen mit 0,2 ml Plasma 2 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Dann werden 0,2 ml $CaCl_2$Lösung hinzugegeben und die Stoppuhr gestartet. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens wird mit der Metallöse wie oben bestimmt.

Normalwerte: 40 - 55 sec.

Thrombinzeit (TT) (69)

Prinzip: Citratplasma wird durch Zusatz von Thrombinlösung zur Gerinnung gebracht. Abweichungen von der Norm werden durch Veränderungen des Fibrinogenspiegels, durch Antithrombine und durch Heparin hervorgerufen.

Reagenzien: Citratplasma
Testthrombin, 60 NIH (Behring)

Ausführung: Testthrombin wird in 6 ml Aqua destillata gelöst. 0,2 ml Plasma werden 1 Minute bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Dann werden 0,2ml Thrombinlösung zugesetzt und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt wie oben bestimmt. Doppelbestimmungen sind notwendig.

Normalwerte: 10 - 13 sec.

Prothrombinaktivität (Faktor II) (73)

Prinzip: Plasmaverdünnung wird mit einem sogenannten Mangelplasma versetzt, das alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit Ausnahme von Faktor II enthält. Thrombokinase und $CaCl_2$Lösung werden hinzugegeben und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung bestimmt. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist von dem Faktor abhängig, der in geringster relativer Konzentration vorliegt, nämlich in diesem Fall Prothrombin. Da alle anderen Faktoren im Überschuß zu der Plasmaverdünnung zugegeben werden, kann die Gerinnungszeit nur durch unterschiedliche Aktivität von Faktor II

verändert werden.

Reagenzien: Citratplasma
Mangelplasma (Faktor II Testbesteck, Behring)
Thrombokinase (Faktor II Testbesteck, Behring)
Veronalpuffer, ph 7,6
1/40 mol

Ausführung: Patientenplasma wird mit Veronalpuffer im Verhältnis 1:20 verdünnt. 0,1 ml Plasmaverdünnung und 0,1 ml Mangelplasma werden 1 Min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Dann werden 0,2 ml des fertigen Gemisches aus Thrombokinase und $CaCl_2$Lösung hinzugegeben und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens mit Soppuhr und Häkchen wie oben bestimmt. Die Aktivität des Faktors II wird von einer Eichkurve in Prozent der Norm abgelesen.

Eichkurve: Die Gerinnungszeiten von 5 gesunden Erwachsenen in den Verdünnungen 1:20, 1:40, 1:80 und 1:200 werden bestimmt. Die Verdünnung 1:20 entspricht dann der Aktivität 100 %, 1:40 entspricht 50 %, 1:80 entspricht 25 % und 1:200 entspricht 10 % Faktor II-Aktivität. Gerinnungszeiten werden gegen die Aktivität in Prozent am besten auf halblogarithmischem Millimeterpapier in ein Koordinatensystem aufgetragen. Die Punkte werden miteinander verbunden, so daß jeder Gerinnungszeit eine bestimmte Aktivität zugeordnet ist. Jede Charge muß neu geeicht werden.

Proaccelerinaktivität (Faktor V) (73)

Dieses Verfahren entspricht in allen Einzelheiten der Bestimmung der Prothrombinaktivität. Lediglich anstelle von Faktor II-Mangelplasma wird Faktor V-Mangelplasma verwendet.

Reagenzien: Faktor V Testbesteck Behring
sonst wie oben.

Antihämophiles Globulin, (Faktor VIII), Einphasenmethode nach KOLLER, GEIGER und DUCKERT (28)

Prinzip: Da Plasma von Patienten mit Hämophilie A alle Gerinnungsfaktoren außer Faktor VIII enthält, kann es als Mangelplasma wie oben benutzt werden. Durch Zugabe von Hämophilie A Plasma und Normalserum (Faktor IX) wird ein Überschuß aller Gerinnungsfaktoren außer Faktor VIII erreicht.

Mit Thrombozytensuspension und $CaCl_2$Lösung wird die Gerinnung aktiviert. Die Zeit bis zur Bildung des ersten Fibrinfadens wird dann durch unterschiedliche Aktivität von Faktor VIII beeinflußt.

Reagenzien: Citratplasma
Citratplasma von Patienten mit Hämophilie A
Normales Humanserum (Behring)
Humantrockenthrombozyten (Behring)
$CaCl_2$Lösung 1/40 mol

Ausführung: Venenblut wird von Hämophilie A Patienten mit bekannter Faktor VIII Aktivität unter 1 % mit 3,8 %iger Natriumcitratlösung im Verhältnis 10:1 abgenommen. Nach dem Zentrifugieren (3000 Upm, 10 Min.) wird Plasma abgehebert und in kleinen Portionen bei - 30°C eingefroren. Eine Ampulle normales Humanserum wird in 2 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung gelöst. Eine Ampulle Trockenthrombozyten werden in 5 ml Aqua destillata gelöst.

Ansatz: 0,05 ml Patientenplasma
0,05 ml Hämophilie A Plasma
0, 1 ml Thrombozytensuspension
0,1 ml Humanverumverdünnung.

Dieses Gemisch wird bei 37°C 1 Minute im Wasserbad inkubiert. Dann wird mit 0,1 ml $CaCl_2$Lösung recalcificiert und die Gerinnungszeit mit Stoppuhr und Häkchen bestimmt. Die Faktor VIII Aktivität wird von einer Eichkurve abgelesen. Die Eichkurve wird wie bei dem PI durch Verdünnungen von Plasma normaler gesunder Erwachsener erstellt. Für jeden Versuchstag muß eine neue Eichkurve angefertigt werden. Bei Gerinnungszeiten, die kürzer als der 100 % Wert sind, wird das Untersuchungsplasma so lange verdünnt, bis ein Wert in den Bereich der Eichkurve fällt. Durch Umrechnung wird dann die wahre Aktivität ermittelt.

Fibrinogen (46, 5)

Prinzip: Einfache radiale Immunodiffusion.
Monospezifisches Antifibrinogenserum wird mit Agarlösung vermischt und in einer Petrischale zum Erstarren gebracht. In ausgestanzte zylindrische Löcher wird Plasma in bestimmter Menge gegeben. Das Plasma diffundiert dann, sich radial ausbreitend, in das umliegende Gebiet. Dabei bildet Fibrinogen mit dem gleichmäßig verteilten Antifibrinogenserum durch Antigen-Antikörperreaktion eine sichtbare Präzipitatscheibe, die

so lange im Durchmesser zunimmt, bis das gesamte eingesetzte Fibrinogen verbraucht ist. Der Durchmesser ist dann ein Maß für die eingesetzte Fibrinogenmenge.

Reagenzien und Ausrüstung:

Partigen Fibrinogen Platte Behring^{R}
Standardhumanplasma^{R} mit bekanntem Fibrinogengehalt
Hamiltonspritze, 2 oder 5 Mikroliter
Ablesegerät mit Nonius

Ausführung: Citratplasma wird im Verhältnis 1:4 mit 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt. 2 μl Plasmaverdünnung werden mit einer Hamiltonspritze in ein vorbereitetes Loch eingefüllt. Man läßt die Platte bei Zimmertemperatur ungefähr 48 Stunden lang stehen und bestimmt dann mit einem Ablesegerät den durchschnittlichen Durchmesser des Präzipitatringes. (Der mitgelieferte Meßstreifen liefert keine befriedigenden Ergebnisse.) Der tatsächliche Gehalt an Fibrinogen wird von einer Eichkurve abgelesen.

Eichkurve: Standardplasma mit bekanntem Fibrinogengehalt wird mit 0,9 %iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 und 1:32 verdünnt. Die Verdünnungen werden wie oben in je ein Stanzloch eingefüllt und die Präzipitatringe ausgemessen. Da die Verdünnung 1:4 bei allen Proben eingesetzt wird und so die Vergleichsbasis bildet, entspricht der bei der Verdünnung 1:4 des Standardplasmas bestimmte Durchmesser dem angegebenen Fibrinogengehalt des Standardplasmas (meist 240 mg % nach der Kjehldahlmethode). Die Verdünnung 1:8 entspricht dann 120 mg %, 1:16 entspricht 60 mg %, 1:32 entspricht 30 mg % und 1:2 entspricht 480 mg % Fibrinogen. Der Durchmesser der Präzipitatscheiben wird in einem Koordinatensystem gegen den Fibrinogengehalt der Eichproben eingetragen und die Punkte zu einer Kurve verbunden. Die Kurve darf über den kleinsten und größten Wert hinaus nicht verlängert werden. Auf der Kurve ist dann in dem Meßbereich jedem Durchmesser einer unbekannten Probe ein bestimmter Fibrinogengehalt zugeordnet. Zu jeder Platte muß eine eigene Eichkurve angefertigt werden. Falls im Serum FSP nachgewiesen werden, muß dieser Anteil von dem abgelesenen Fibrinogengehalt abgezogen werden.

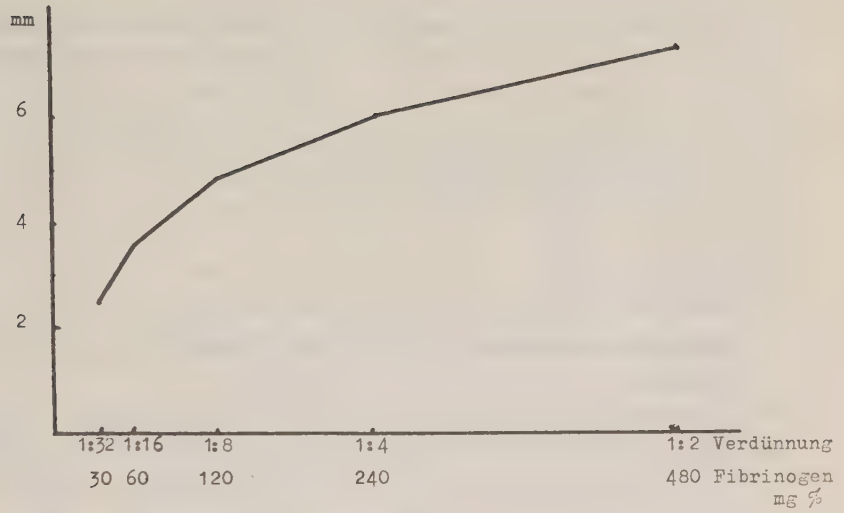

Abb. 2 Eichkurve zur Fibrinogenbestimmung (Beispiel)

Fibrinspaltprodukte (FSP) (38, 77)

Da sich die antigenetische Qualität von FSP nicht von der des Fibrinogens unterscheidet (38), können FSP im Serum wie Fibrinogen im Plasma mit der einfachen radialen Immunodiffusion bestimmt werden.

Ausführung und Reagenzien wie oben. Statt Plasma wird Serum allerdings unverdünnt eingesetzt, da die meist viel geringeren Mengen von FSP sonst keine guten Präzipitatscheiben liefern. Die Vergleichsbasis ist deshalb nicht die Verdünnung 1:4 sondern das Originalserum.

Eichkurve: Zunächst wird ein sogenanntes Lyseplasma hergestellt: Plasma mit bekanntem Fibrinogengehalt wird recalcifiziert und mit 500 Einheiten Streptokinase pro ml Plasma versetzt. Nach vollständiger Auflösung des Gerinnsels wird die Fibrinolyse mit Trasylol gestoppt. (500 KIE/ml Plasma). Zu diesem Zeitpunkt ist das gesamte eingesetzte Fibrinogen zu FSP umgewandelt worden. Die Menge an FSP ist also gleich der Menge an vorher eingesetztem Fibrinogen. Nach rechnerischer Berichtigung des durch die Verdünnung mit $CaCl_2$-Lösung, Streptokinase und Trasylol ent-

standenen Fehlers kann das Lyseplasma als Standard für die Eichkurve benutzt werden. Die Verdünnungen des Lyseplasmas für die Eichkurve werden nach der etwa zu erwartenden Menge an FSP ausgewählt. Die Verdünnung 1:4 entsprach bei uns 60 mg %, da die Serumprobe direkt ohne Verdünnung eingesetzt wurde. 1:8 entsprach 30 mg %, 1:16 entsprach 15 mg % und 1:32 entsprach 7,5 mg % FSP. Unter 7,5 mg % sind keine quantitativ verwertbaren Präzipitatscheiben zu erkennen.

4. Ergebnisse

a. Gerinnungsuntersuchungen bei herz- und lebergesunden reifen Neugeborenen

Von 47 Neugeborenen sind die Einzelergebnisse der Bestimmungen des PI, des Fibrinogenspiegels und der Aktivitäten von Faktor II, V und VIII in Tabelle 4 wiedergegeben. Es wurden fünf Altersgruppen gebildet:

Gruppe A	1 - 2 Tage	n = 8
Gruppe B	3 - 7 Tage	n = 8
Gruppe C	8 - 14 Tage	n = 10
Gruppe D	15 - 21 Tage	n = 6
Gruppe E	22 - 30 Tage	n = 15

In diesen Gruppen wurden für den PI, Fibrinogen und für die Faktoren II, V und VIII der arithmetische Mittelwert und die einfache Standardabweichung nach der Formel (34)

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n-1}}$$ errechnet.

s = Standardabweichung
x = Einzelwert
$\bar{x}$ = Mittelwert
n = Zahl der Bestimmungen

Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 5 aufgezeichnet. Sie stimmen mit den wichtigsten oben zitierten Literaturangaben überein. Damit ist die Möglichkeit gegeben, quantitative Abweichungen von der Norm zu erfassen.

b. Gerinnungsuntersuchungen bei Neugeborenen mit septischen Infektionen (Tabelle 6)

I. Thrombozyten

Bei allen Sepsispatienten wurden die Thrombozytenzahlen unter der Altersnorm gefunden. Alle Werte lagen bei den Frühgeborenen unter der als untere Grenze der Norm anzusehenden Zahl von 50 000 Plättchen pro mm^3 (Einzelwerte: 16 000, 16 000, 34 000, 12 000, 12 000, 16 000, 28 000; Mittelwert: 19 100). Bei Patienten über 2500 g Geburtsgewicht wurde mit 106 000 Thrombozyten pro mm^3 einmal ein Wert ausgezählt, der an der unteren Grenze der Norm liegt. Bei diesem Patienten ist jedoch ein Thrombozytensturz durch eine Zählung drei Tage vor dieser Messung gesichert, die 220 000 Plättchen pro mm^3 ergab. Alle anderen Werte lagen niedriger (23 000, 71 000, 30 000, 54 000, 17 000, 12 000, 52 000; Mittelwert bei Reifgeborenen: 44 400 pro mm^3).

Bei Patient 3 wurden in der Zeit von seiner Geburt bis zum Tod mehrmals Thrombozyten gezählt:

12.8.	geboren		
13.8.	191 000	Thrombozyten	
17.8.	25 000	"	
18.8.	16 000	"	Bakterien im Blut, Gerinnungsstatus
19.8.	20 000	"	
20.8.	18 000	"	
23.8.	Exitus		

Der Abfall der Thrombozytenzahl hatte im Verlauf von höchstens 4 Tagen stattgefunden.

II. Gerinnungssystem

Patient 1 - 5

Der Gerinnungsstatus ergab bei diesen Patienten ein zum Teil übereinstimmendes Bild: PI, Fibrinogenspiegel und Faktor V-Aktivität lagen unterhalb der doppelten Standardabweichung; in vier von fünf Fällen war die PTT stark verlängert; viermal waren FSP im Serum vorhanden. Die Thrombinzeiten und die Aktivitäten von Faktor VIII zeigten keine Übereinstimmung.

Patient 6

Die Veränderungen im Gerinnungssystem waren nicht so ausgeprägt, wie in der vorhergehenden Gruppe. PTT und TT waren verlängert, PI, Fibrinogenspiegel und Faktor V-Aktivität lagen unterhalb der einfachen Standardabweichung, Faktor VIII unterhalb der doppelten Standardabweichung. Der Prothrombinspiegel war altersentsprechend. FSP waren nicht nachweisbar.

Patient 7 - 8

Fibrinogen und Prothrombinbestimmungen ergaben keine Abweichungen von der Norm. Faktor VIII-Aktivität war erhöht und Faktor V lag bei beiden Patienten unterhalb der doppelten Standardabweichung. Dazu kamen im Serum 150 und 7,5 mg % FSP. Bei Patient 7 waren einen Tag später, d.h. 12 h ante mortem, noch 52 mg % FSP im Serum vorhanden.

Patient 9 - 10

Bei diesen Patienten fiel zunächst ein hypernormaler Fibrinogenspiegel auf, der einmal mit hoher Aktivität von Faktor V und einmal von Faktor VIII zusammenfiel. Da beide Patienten überlebten, wurden mehrmals Gerinnungsuntersuchungen gemacht.

Patient 9	Thrombozyten	PI	I	II	V	VIII	FSP
1. Tag	106 000	55	485	90	180	62	0
2. Tag		58	475	104	160	470	0
4. Tag	215 000	65	470	124	170	360	0
20. Tag		62	290	82	120	340	0
Patient 10							
1. Tag	16 000	30	480	58	54	720	0
4. Tag	8 000	95	280	54	100	800	0
10. Tag	129 000	88	260	90	110	960	0

Beide Patienten erreichten nach Abklingen der Sepsis sehr hohe Aktivitäten aller gemessenen Gerinnungsfaktoren, die bei Patient 9 am 20. Tag weitgehend normalisiert waren und bei Patient 10 am 10. Tag noch teilweise bestanden. Therapeutische Eingriffe verhinderten, den genauen Zeitpunkt der Normalisierung aller Befunde festzustellen.

Patient 11 - 15

In dieser Gruppe waren keine auffälligen Gerinnungsveränderungen nachzuweisen, obwohl auch bei diesen Patienten die Thrombozytenzahlen sehr niedrig lagen. Einzelne Faktoren hatten in dieser Gruppe leicht erniedrigte Aktivitäten; die Aktivität von Faktor VIII war zweimal deutlich erhöht.

Tabelle 1: Klinische Daten

Fall Nr.	1	2	3
Alter Tage	42	2	6
Gewicht Gramm	3390	1950	1680
Geschlecht	weibl.	weibl.	weibl.
Bakterium	E. coli	E. alcalescens	Streptokokken Klebsiellen
Antibiotika	Gentamycin Oxacillin	Gentamycin Carbenicillin	Gentamycin Cephalotin
Leukozyten Zahl pro mm^3	4200	-	4800
Hämoglobin g %			9,7
Hämatokrit %	20	63	59
Harnstoff N mg %	12,5	-	-
Ausgang	letal	letal	letal

Fall Nr.	4	5	6
Alter Tage	17	16	2
Gewicht Gramm	2080	2200	2900
Geschlecht	männl.	männl.	männl.
Bakterium	E. coli	E. coli	Listeria monocytogenes
Antibiotika	Gentamycin Carbenicillin	Gentamycin Carbenicillin Chloramphenicol	Gentamycin Carbenicillin
Leukozyten Zahl pro mm^3	5800	6400	6500
Hämoglobin g %	14,1		15,9
Hämatokrit %	48	38	-
Harnstoff N mg %	-		[illegible]
Ausgang	letal	später verstorben	letal

Tabelle 2: Klinische Daten

Fall Nr.	7	8	9
Alter Tage	15	13	26
Gewicht Gramm	3290	2250	2800
Geschlecht	männl.	weibl.	weibl.
Bakterium (Pilz)	E. coli	Candida albicans	Enterokokken
Antibiotika	Gentamycin Carbenicillin	Carbenicillin Gentamycin Cephalotin Colistin	Gentamycin
Leukozyten pro mm^3	4900	21 200	41 700
Hämoglobin g %	(19,6)	17,5	
Hämatokrit %	45	59	35
Harnstoff N mg %	13,6	-	26
Ausgang	letal	letal	lebt

Fall Nr.	10	11	12
Alter Tage	36	5	9
Gewicht Gramm	1500	2700	3150
Geschlecht	weibl.	männl.	weibl.
Bakterium	Pseudomonas aeruginosa	Staphylokokken Klebsiellen	Pseudomonas aeruginosa
Antibiotika	Gentamycin Carbenicillin	Gentamycin Carbenicillin	Gentamycin Carbenicillin Chloramphenicol
Leukozyten pro mm^3	14 900	2400	1700
Hämoglobin g %		20,0	15,0
Hämatokrit %	46	58	31
Harnstoff N mg %	46	31,7	17
Ausgang	lebt	letal	lebt

Tabelle 3:

Fall Nr.	13	14	15
Alter Tage	5	4	6
Gewicht Gramm	2300	3000	3550
Geschlecht	männl.	männl.	männl.
Bakterium	Pseudomonas aeruginosa	Staphylokokken Coagulase neg.	Salmonella enteritidis
Antibiotika	Oxacillin Ampicillin Colistin	Gentamycin Carbenicillin Chloramphenicol Cephalotin	Gentamycin Carbenicillin
Leukozyten pro mm^3	5400	19 700	5000
Hämoglobin g %		18,0	18
Hämatokrit %	60	56	34
Harnstoff N mg %	-	20	-
Ausgang	lebt	lebt	lebt

Tabelle 4: FP, Fibrinogen, Faktor II, V und VIII bei 47 herz- und lebergesunden Neugeborenen

Fall Nr.	Alter Tage	Quick %	Fibrinogen mg %	Prothrombin %	Proaccelerin %	AHG %
1	1	68	240	43	92	45
2	1	37	130	21	49	75
3	1	75	270	55	55	78
4	1	65	260	40	62	80
5	2	72	280	70	30	86
6	2	82	310	25	86	140
7	2	30	220	21	32	100
8	2	45	240	40	100	45
9	3	53	280	54	100	80
10	3	47	200	47	98	35
11	3	64	325	63	30	140
12	5	60	180	23	42	36
13	5	80	260	54	94	115
14	6	90	220	68	100	40
15	7	65	230	50	98	97
16	7	81	310	34	100	85
17	9	56	320	60	90	68
18	9	68	240	62	100	100
19	11	100	260	40	100	120
20	12	74	200	23	75	70
21	12	100	360	35	80	120
22	12	55	210	61	93	76
23	12	100	290	62	100	125
24	13	57	205	71	100	55
25	14	100	320	50	100	125
26	14	65	200	86	89	85
27	15	92	210	80	100	120
28	15	90	240	80	100	95
29	17	85	210	74	82	66

Fall Nr.	Alter Tage	Quick %	Fibrinogen mg %	Prothrombin %	Proaccelerin %	AHG %
30	18	74	275	44	83	130
31	19	85	300	48	100	85
32	20	70	210	33	75	52
33	22	63	310	60	100	91
34	24	88	210	60	72	69
35	24	75	340	76	100	75
36	25	95	330	39	68	120
37	25	63	150	55	100	100
38	25	74	230	64	100	72
39	26	100	170	38	75	100
40	26	72	320	84	100	85
41	27	100	210	61	90	90
42	28	90	195	55	85	95
43	29	98	240	88	90	120
44	30	100	190	43	100	110
45	30	100	300	76	100	91
46	30	68	190	56	100	100
47	30	70	280	72	100	86

Tabelle 5: Mittelwert und einfache Standardabweichung von PI, Faktor I, II, V und VIII bei verschiedenen Altersgruppen

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Gruppe E
Tage	1 - 2	3 - 7	8 - 14	15 - 21	22 - 30
n	8	8	10	6	15
Quick					
%	59± 19	67± 15	77± 20	82± 9	83± 15
Fibrinogen					
mg %	243± 54	250± 51	260± 61	240± 39	244± 61
Prothrombin					
%	39± 17	49± 14	55± 18	59± 21	61± 14
Proaccelerin					
%	63± 26	82± 29	93± 9	90± 11	92± 12
AHG					
%	81± 31	78± 39	94± 27	91± 29	93± 15

Tabelle 6: Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen bei 15 Patienten mit septischen Infektionen

Fall Nr.	1	2	3	4	5
Thrombozyten pro mm^3	23 000	16 000	16 000	34 000	12 000
PTT sec	über 10	191	91	über 10	35
Quick %	0	14	35	0	70
TT sec	über 10	14,9	14,5	23	14,0
Fibrinogen mg %	30	125	120	120	110
Faktor II %	1	20	18	95	75
Faktor V %	0	6	11	40	40
Faktor VIII %	0	40	280	-	200
FSP mg %	10	ø	Spur	100	Spur

Fall Nr.	6	7	8	9	10
Thrombozyten pro mm^3	71 000	30 000	12 000	106 000	16 000
PTT sec	62	42,4	-	50	-
Quick %	25	40	75	55	30
TT sec	19,9	14,0	-	-	-
Fibrinogen mg %	165	220	205	485	480
Faktor II %	42	72	85	90	58
Faktor V %	25	23	46	180	54
Faktor VIII %	19	400	120	62	720
FSP mg %	ø	150	7,5	ø	ø

Fall Nr.	11	12	13	14	15
Thrombozyten pro mm^3	54 000	17 000	28 000	12 000	52 000
PTT sec	-	-	-	-	-
Quick %	25	55	34	90	25
TT sec	-	-	-	14,0	14,1
Fibrinogen mg %	250	150	270	260	240
Faktor II %	22	34	27	27	50
Faktor V %	34	62	76	48	92
Faktor VIII %	75	600	70	1000	-
FSP mg %	ø	ø	ø	ø	ø

5. Diskussion

Bei septischen Infektionen im Erwachsenen- und im Kindesalter ist DIC eine bekannte und häufige Komplikation (52, 29). So fand CORRIGAN (16) et al bei 11 von 36 Fällen von Sepsis im frühen Kindesalter Veränderungen im Gerinnungssystem, die auf DIC hinwiesen. Andererseits war DIC bei einigen Neugeborenenerkrankungen (35, 48) beschrieben worden und von BLEYL (10) eine Anfälligkeit für DIC in der Perinatalperiode aus Sektionsbefunden abgeleitet worden. Deshalb lag es nahe, den Befund einer häufigen Thrombozytopenie bei Neugeborenensepsis in Zusammenhang mit DIC zu bringen.

Zur Diagnostik von DIC im Neugeborenenalter müssen Methoden angewendet werden, die den Verhältnissen im Gerinnungssystem des Neugeborenen entsprechen und nur wenig Material verbrauchen. Da bei DIC normalerweise die Thrombozyten, das Gerinnungs- und das fibrinolytische System betroffen sind, müssen Daten über alle drei Systeme vorliegen. Dazu sind grundsätzlich geeignet (2):

- Zählung der Thrombozyten
- Gerinnungsteste wie PI, PTT und TT, Bestimmung von Fibrinogen, Faktor II, V und VIII
- Fibrinolyseteste, Nachweis von FSP (65)

Beim Neugeborenen ist die TT wegen der unterschiedlichen Beeinflussung durch fetales Fibrinogen nicht geeignet, Prothrombin ist zur quantitativen Erfassung von Aktivitätsverlusten auf Grund der niedrigen Normalwerte kaum zu gebrauchen. Fibrinolyseteste verbrauchen meist viel Material. Es wurde deshalb besonderes Gewicht auf die Zählung der Thrombozyten, den PI, die Fibrinogen- und Faktor V Bestimmung und den Nachweis von FSP gelegt. Faktor V wird bei DIC eine Indikatorfunktion zugesprochen (49), da dieser Faktor bei intravasaler Gerinnung sehr empfindlich mit Aktivitätsverlust reagiert.

Bei DIC findet man erniedrigte Thrombozytenzahlen, Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren und Hyperfibrinolyse mit FSP im Serum. Allerdings gibt es viele Formen von DIC; die fibrinolytische Aktivität kann fehlen und die Suche nach FSP negativ ausfallen; der Fibrinogenspiegel kann normal sein (33); Prothrombinaktivitätsverluste können fehlen und Faktor VIII wird bisweilen hypernormal gefunden (66). Der Thrombozytensturz fehlt

allerdings selten.

Dementsprechend fällt es nicht schwer, die hämostasiologischen Befunde bei den Patienten 1 - 5 zu deuten: Thrombozytopenie, erniedrigte Fibrinogenkonzentration, geringe Aktivität von Faktor V und FSP im Serum sind charakteristische und hinreichende Kriterien für die Diagnose von DIG. Bei dem Patienten 6 ist der Nachweis von DIG nicht so sicher, da die Aktivitätsverluste nicht so ausgeprägt sind und FSP im Serum nicht nachweisbar waren. Da aber alle Untersuchungen dieselbe Tendenz haben (PI, Fibrinogen, Faktor II und VIII erniedrigt, TT und PTT verlängert), ist ein geringer Verbrauch auch in diesem Fall wahrscheinlich.

Auch bei den Patienten 7 - 8 weisen die Befunde auf DIG hin, obwohl ein normaler Fibrinogenspiegel neben der charakteristischen Thrombozytopenie, der erniedrigten Faktor V Aktivität und den FSP im Serum gemessen wurde. In diesen Fällen ist es in Folge ausreichender Neubildung von Fibrinogen bei gleichzeitigem geringen Verbrauch zu einer normalen Fibrinogenkonzentration gekommen. Dieses Phänomen ist bei chronischen Verlaufsformen von DIG beschrieben worden (83, 62) und kann mit radioaktiv markiertem Fibrinogen, das einem beschleunigten Umsatz unterliegt, nachgewiesen werden (81). Bei anderen Gerinnungsfaktoren ist die Bedeutung dieser Kompensationsvorgänge wegen der niedrigeren Produktionsraten nicht so groß.

Bei den 8 hier beschriebenen Fällen von DIG wurden viermal Aktivitäten von Faktor VIII gemessen, die weit über der Norm liegen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von CORRIGAN bei DIG (19) gemacht. NIEMETZ (66) führt als Ursache die Anwesenheit von aktivem Faktor VIII im Plasma an, der im Zuge der Aktivierung des Gerinnungssystems bei DIG aus der inaktiven Stufe entstanden ist. Dadurch wird in der Einphasenmethode, die von CORRIGAN, NIEMETZ und hier benutzt wurde, die Gerinnungszeit verkürzt und eine hohe Aktivität vorgetäuscht.

ABILDGAARD (1) und BELLER (7) konnten zeigen, daß ein hypernormaler Fibrinogenspiegel und Thrombozytopenie ein typischer Befund ist, wenn DIG mehrere Stunden oder einige Tage vorher abgelaufen ist. Auch andere Gerinnungsfaktoren können dann Aktivitätserhöhung aufweisen. Diese Reaktion wird als überschießender Kompensationsvorgang auf den vorhergegangenen Verbrauch verstanden. Derartige Befunde fanden sich bei den Patienten 9 - 10, so daß die Diagnose'abgelaufene DIG'gestellt wurde.

Bei beiden Patienten hatte die Bakteriämie schon mehrere Tage bestanden und war antibiotisch vorbehandelt worden, bevor Gerinnungsuntersuchungen angestellt wurden. Deshalb ist es wahrscheinlich, daß ein Verbrauch schon in den vorausgegangenen Tagen stattfand. Durch erfolgreiche Antibiotikatherapie, die die Endotoxinämie beseitigte, oder aus anderen unbekannten Gründen kam die intravasale Gerinnung zum Stillstand, so daß nur noch die reaktive Phase bei der Untersuchung erfaßt werden konnte. Bei dem Patienten 10 ist mit der niedrigen Aktivität von Faktor V (54 % am 36. Lebenstag) gerade noch ein Symptom der akuten DIG vorhanden. Auf Grund der hohen Produktionsrate erreicht der Fibrinogenspiegel sehr rasch hohe Werte; bis zur Normalisierung vergehen nur wenige Tage. Die Faktoren II und V verhalten sich ähnlich wie Fibrinogen, das Ausmaß des Aktivitätsgewinnes ist allerdings geringer. Faktor VIII erreicht außerordentlich hohe und langandauernde Aktivität, die in diesem Fall auf einen echten Aktivitätszuwachs zurückgeführt wird. Anhand des PI lassen sich die Veränderungen im Gerinnungssystem nur andeutungsweise erkennen. Die gleichsinnigen Veränderungen aller gemessenen Parameter und die Normalisierungstendenz im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zeigen, daß in diesen Fällen nicht eine zufällige Abweichung von der Norm, sondern eine eindeutige Reaktion auf eine Störung der Hämostase vorliegt.

Auf die Beteiligung der Fibrinolyse muß noch eingegangen werden. Bei DIG im Kindesalter und bei Erwachsenen sind FSP häufig (CORRIGAN (16) in 9 von 10 Fällen) und in erheblichen Mengen (bis 300 mg %) gefunden worden. Bei unseren Fällen war die Fibrinolyse allerdings nur wenig beteiligt: bei nur 2 von 8 Fällen mit akuter DIG wurden große Mengen von FSP nachgewiesen; 3 mal fiel das Ergebnis sogar negativ aus. Auch HATHAWAY (35) fand bei 8 Neugeborenen mit IRDS und gesicherter DIG nur dreimal FSP. Als Ursache wird der niedrige Plasminogenspiegel des Neugeborenen und der noch geringere Wert bei Frühgeborenen angeführt (35, 54). Das niedrige fibrinolytische Potential wird frühzeitig erschöpft, so daß keine hohen FSP Spiegel entstehen können (41a). Da geringe fibrinolytische Aktivität zum Persistieren von Fibrinablagerungen führt, bedeutet dieser Zusammenhang eine besondere Gefährdung des Neugeborenen bei DIG.

Die immunologische Radialdiffusion, die hier zum Nachweis von FSP benutzt wurde, ergibt positive Ergebnisse erst ab ca. 5 mg %. Normaler-

weise kommen jedoch ca. 1 mg % FSP im Serum vor (80). FSP, deren Spiegel zwischen 1 und 5 mg % liegen, sind als Folge erhöhter fibrinolytischer Aktivität anzusehen. Werte in diesem Bereich liefern bei der hier angewandten Methode ein negatives Ergebnis, obwohl tatsächlich eine schwache fibrinolytische Aktivität vorhanden sein kann (44). Die biologische Halbwertszeit von FSP beträgt 8 - 10 Stunden (49). Deshalb sind FSP nicht mehr zu erwarten, wenn wie bei den Fällen 9 und 10 die DIG schon Stunden oder Tage vorher zum Stillstand gekommen ist.

Bei der letzten Patientengruppe (Fall 11 - 15) gibt es trotz Thrombozytopenie und einzelnen Abweichungen von den Normwerten keine Anzeichen von DIG. Die hohe Aktivität von Faktor VIII bei den Patienten 12 und 14 dürfte ebenfalls auf die Anwesenheit von aktiviertem Faktor VIII zurückgehen. Demnach ist die Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgt (hyperkoagule Phase), intravasale Gerinnung ist jedoch durch einen Verbrauch nicht nachzuweisen. Dafür spricht auch der hohe PI (unabhängig von Faktor VIII) von 90 % bei Patient 14, aufgrund dessen mit Heparin erfolgreich behandelt wurde. Der Patient 12 bekam keine Antikoagulantien (Faktor VIII: 600 %); es war der einzige Exitus in dieser Gruppe. Möglicherweise ist die Aktivierung des Gerinnungssystems nach der Untersuchung, die ja nur den augenblicklichen Zustand wiedergibt, fortgeschritten und hat zu DIG geführt. Wenn in den Fällen 12 und 14 eine Beteiligung des Gerinnungssystems im Sinne einer DIG nicht ganz ausgeschlossen werden kann, so zeigen doch die restlichen Fälle, daß Thrombozytopenie auch ohne DIG bei Neugeborenensepsis vorkommt. Die Höhe der Thrombozytenzahl allein stellt keinen Anhalt für die Anwesenheit von DIG dar, sondern kann möglicherweise als Zeichen für die Endotoxinämie gedeutet werden. Die Schädigung und Zerstörung der Thrombozyten durch Endotoxin erfolgt peripher (7, 55). Wäre der Endotoxineffekt nur eine Hemmung der Knochenmarkstätigkeit, müßte der Abfall der Plättchenzahlen bei einer durchschnittlichen Lebensdauer des Thrombozyten von 10 Tagen (82) viel langsamer vor sich gehen als es im Experiment und hier bei dem Patienten 3 beobachtet wurde.

Trotz der Zerstörung von Thrombozyten und der Freisetzung der Thrombozytenfaktoren ist das Gerinnungssystem in den Fällen ohne DIG offenbar nicht empfänglich für eine Aktivierung und für die Auslösung intravasaler Gerinnung gewesen. Welche Faktoren dafür verantwortlich sind, ist

unklar, so daß keine Möglichkeit besteht, vorherzusagen, ob es im weiteren Verlauf der Endotoxinämie zu DIG kommt oder nicht. Die Art und die Menge des Endotoxins, die Leukozytenzahl (27, 55) der Säure/Basenhaushalt und der Zustand des Kreislaufs (52) sind für die Auslösung von DIG von Bedeutung. Ob die Leukozytopenie, die zweimal in der letzten Patientengruppe vorkommt, bei der Verhinderung von DIG eine Rolle spielt, kann bei der geringen Anzahl der Fälle nicht geklärt werden. Über die Koinzidenz von DIG und niedrigem Blutdruck bzw. Schock, die von CORRIGAN (16) nachgewiesen wurde, ist wegen der unbefriedigenden Ergebnisse bei der unblutigen Blutdruckmessung im Neugeborenenalter keine Aussage möglich. Das Vorkommen von DIG in allen vier Fällen von Colisepsis ist wahrscheinlich auf die Qualität des Endotoxins zurückzuführen.

Bakterizid wirksame Antibiotika können plötzlich große Mengen von Endotoxin freisetzen und damit eine DIG auslösen (49). LASCH (52) berichtete von einer derartigen Reaktion bei Miliartuberkulose nach hohen Gaben von Streptomycin. Da hier 14 von 15 Patienten mit bakteriziden Antibiotika behandelt wurden, kann dieses Phänomen nicht näher untersucht werden.

Die hier durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen zeigen Veränderungen im Blutgerinnungssystem im Sinne einer DIG bei 10 von 15 Patienten (66,6 %) mit septischen Infekten. Diese Komplikationsrate liegt weit über entsprechenden Ergebnissen im Kindesalter (CORRIGAN (16) et al: DIG in 11 von 36 Fällen, 31 %) und bei Erwachsenen (GOLDENFARB (29) et al: DIG bei 3 von 34 Fällen, 9 %). Andererseits entsprechen unsere Ergebnisse eher den Beobachtungen von HATHAWAY (35), der in 11 von 19 Fällen (58 %) von IRDS DIG feststellte.

Dieser Vergleich läßt auf eine starke Bereitschaft des Neugeborenen zu DIG schließen, die BLEYL (10) schon aufgrund seiner Sektionsbefunde nachgewiesen hat. Ob allerdings der niedrige Plasminogenspiegel dafür alleinige Ursache ist, ist zweifelhaft.

Wenn DIG eine so häufige Komplikation bei Neugeborenensepsis darstellt, wie es aus unseren Befunden hervorgeht, müßte DIG auch im Zusammenhang mit der Mortalität dieser Erkrankung stehen. Die Mortalität betrug in der Gruppe ohne Zeichen von DIG 20 %, in der Patientengruppe mit DIG (Fall 1 - 10) verstarben 70 % (Fall 5, als lebend gerechnet). Auch wenn das zugrunde liegende Zahlenmaterial gering ist, zeigt der Vergleich

doch deutlich, daß die Prognose für den Patienten mit Zeichen von DIG erheblich ungünstiger ist als bei Patienten ohne Gerinnungskomplikationen. Dieser Vergleich sagt jedoch nichts darüber aus, ob DIG die Ursache für die hohe Mortalität ist oder ob DIG nur als Folge des primär schlechten Allgemeinzustandes (Schock, Azidose) entstanden ist. DIG macht allerdings den schlechten Zustand des Kreislaufs irreversibel, und deswegen stellt sich die Aufgabe, gegen DIG therapeutisch vorzugehen.

Zur Therapie gehört zunächst die Beseitigung der Ursachen, die die Gerinnungsstörung hervorrufen: Bakteriämie, Endotoxinämie, Azidose, Schock und Sauerstoffmangel. Die DIG selbst kann mit Antikoagulantien (Heparin, Antithrombin) und mit Fibrinolytika (Streptokinase, Urokinase, Plasmin) angegangen werden.

Intravenöse Gaben von Heparin (10 000 E pro mm^2 Körperoberfläche und pro 24 h) unterbrechen intravasale Gerinnungsvorgänge und verhindern bei rechtzeitiger Verabreichung die Auslösung einer DIG. Insbesondere die prophylaktische Heparinisierung war bei septischem Abort sehr erfolgreich: während mehrerer Jahre konsequenter Heparintherapie wurde in der Heidelberger Frauenklinik kein schwerer Fall von Endotoxinschock und DIG beobachtet (52). Bei septischen Infektionen im Kindesalter gelang es allerdings weder CORRIGAN et al (19) noch NAJJAR et al (66a), die Mortalität mit einer Heparintherapie zu senken. Diese entmutigenden Ergebnisse sind zum Teil darauf zurückzuführen, daß bei Sepsis die Antikoagulantientherapie in der Regel zu spät kommt, nämlich erst dann, wenn die DIG bereits abgelaufen ist und zu massiven Fibrinablagerungen geführt hat. Der Erfolg einer Heparintherapie liegt aber gerade in der Prophylaxe der DIG. Deshalb ist es wichtig, eine drohende DIG, die durch den Thrombozytensturz und die hyperkoagule Phase in glücklichen Fällen wie bei unserem Patienten 14 erfaßt werden kann, rechtzeitig zu erkennen und therapeutisch anzugehen. Bei Umständen, die besonders häufig mit DIG einhergehen, wie Schock und Colisepsis, ist eine prophylaktische Heparinisierung in Erwägung zu ziehen.

Eine fibrinolytische Therapie müßte dann eingeleitet werden, wenn es im Verlaufe einer DIG zu massiven Fibrinablagerungen gekommen ist, die von dem körpereigenen fibrinolytischen System nicht allein beseitigt werden können. Bei DIG des Kaninchens und des Hundes wurden Fibrinolytika

erfolgreich eingesetzt (52). Die fibrinolytische Therapie mit Streptokinase brachte auch in der Klinik bei einigen Fällen von irreversiblem Schock gute Ergebnisse. Erfahrungen an größerem Patientengut liegen bisher nicht vor.

Wir haben oben gesehen, daß das fibrinolytische System im Neugeborenenalter noch nicht ausgereift ist und für das Persistieren der Fibrinablagerungen bei DIG verantwortlich ist. Deshalb kommt der fibrinolytischen Therapie der DIG in diesem Lebensabschnitt wahrscheinlich eine große Bedeutung zu. Der rasch erschöpfte Plasminogenanteil im Plasma verhindert bei einfacher Gabe von Streptokinase oder Urokinase eine ausreichende Aktivierung der Fibrinolyse. Zusätzliche Gaben von Plasma, Plasminogen oder Frischblut könnten sinnvoll sein. Bisher gibt es kaum Erfahrungen mit fibrinolytischer Therapie im Neugeborenenalter. Es ist deshalb notwendig, die DIG in diesem Lebensabschnitt an größerem Patientengut zu studieren, als es hier möglich war. Es müssen therapeutische Erfahrungen gesammelt werden und klare Indikation für Antikoagulantien und für Fibrinolytika erarbeitet werden.

Eine abschließende Beurteilung der DIG bei Neugeborenensepsis kann aufgrund dieser Untersuchungen nicht gegeben werden.

6. Zusammenfassung

Bei 15 Neugeborenen mit septischen Infektionen (14 mal bakteriell, einmal Candida albicans) im Alter von 2 - 42 Tagen wurden Thrombozyten, Prothrombinindex, Thrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Prothrombin, Proaccelerin, antihämophiles Globulin und Fibrinspaltprodukte bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit den Werten eines gesunden gleichaltrigen Kollektivs verglichen.

Bei 14 Patienten lagen die Thrombozytenzahlen unter 75 000 Thrombozyten/mm^3; bei dem 15. Patienten (106 000 Thrombozyten/mm^3) wurde ebenfalls ein Thrombozytensturz festgestellt. Die Untersuchungen des Gerinnungssystems ergaben in 10 von 15 Fällen Anzeichen von disseminierter intravasaler Gerinnung (DIG): fünfmal war die DIG stark ausgeprägt, dreimal wurde ein geringer Verbrauch festgestellt, der in zwei Fällen mit

normalem Fibrinogenspiegel einherging. In zwei Fällen ergaben die Untersuchungen, daß DIG bereits im vorausgegangenen Verlauf der Erkrankung stattgefunden hatte.

Eine geringe Beteiligung des fibrinolytischen Systems in 4 von 8 Fällen mit akuter DIG, gemessen am Auftreten von Fibrinspaltprodukten, wurde auf den niedrigen Plasminogenspiegel des Neugeborenen zurückgeführt.

Fünf Patienten wiesen Thrombozytopenie ohne eindeutige Gerinnungsbeteiligung auf.

Die Letalität betrug in der Patientengruppe mit Anzeichen einer DIG 70% und in der Gruppe ohne Gerinnungsbeteiligung 20%. Auf die therapeutischen Möglichkeiten mit Antikoagulantien und Fibrinolytika wird kurz eingegangen.

Als diagnostische Parameter bei DIG im Neugeborenenalter eignen sich Thrombozytenzahl, Fibrinogenkonzentration, Aktivität von Proaccelerin und antihämophilem Globulin und der Spiegel von Fibrinspaltprodukten im Serum.

Eine Beurteilung der DIG bei Neugeborenensepsis und ihrer Therapie kann aufgrund dieser Untersuchungen nicht gegeben werden.

7. Abkürzungen

DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
Faktor II	Prothrombin
Faktor V	Proaccelerin
Faktor VII	Prokonvertin
Faktor VIII / AHG	Antihämophiles Globulin
Faktor X	Stuart Power Faktor
FSP	Fibrinspaltprodukte, Fibrinogenspaltprodukte
GSSP / GSR	Generalisierte Shwartzman Sanarelli Reaktion
IRDS	Idiopathic respiratory distress syndrome
PI	Prothrombinindex
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
TT	Thrombinzeit

8. Literaturverzeichnis

1 Abildgaard, Ch.F., Corrigan, J.J.;
Meningococcämia associated with intravascular coagulation
Pediatrics 40 (1967) 78

2 Abildgaard, Ch.F.:
Recognition and treatment of intravascular coagulation
J Pediat 74)1969) 163

3 Ablein, A.R., Kushner, I.H., Murphy, A., Zippin, C.:
Platelet enumeration in the neonatal period
Pediatrics 28 (1961) 822

4 Allen, D.M.:
Heparintherapy of purpura fulminans
Pediatrics 38 (1966) 211

5 Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G., Störiko, K.:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation
Z klin Chemie 6 (1968) 113

6 Beller, F.K.:
Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen
Barth, Leipzig 1957

7 Beller, F.K.:
The role of endotoxin in disseminated intravascular coagulation
aus Mammen, Anderson, Barnhardt: Disseminated intravascular coagulation, Schattauer 1969

8 Beller, F.K., Graeff, H., Gorstein, F.
Disseminated intravascular coagulation during the continous infusion of endotoxin in rabbits: Morphological and physiological studies
Amer J Obstet Gynec 103 (1969) 544

9 Berglund, G.:
The fibrinolytic activity in the newborn
Acta pediat 47 (1958) 511

10 Bleyl, U., Büsing, C.M.:
Kreislaufschock und disseminierte intravasale Gerinnung bei intrauterinem und perinatalem Fruchttod
Klin Wschr 48 (1970) 13

11 Bohle, A., Krecke, H.J.:
Über das Shwartzman-Sanarelli Phänomen des Menschen
Klin Wschr 15 (1959) 811

12 Bonifaci, E., Baggio, P., Gravina, E.:
Demonstration of split products of fibrinogen in the blood of normal newborns
Biol Neonat 12 (1968) 29

13 Brakman, P.:
Blood coagulation and fibrinolysis in acute leukemia
Brit J Hemat 18 (1970) 2

14 Brecher, G., Cronkite, E.P.:
Morphology and enumeration of human blood platelets
Am J Clin Path 23 (1953) 15

15 Collins, R.D., Robbins, B.H., Mayes, CH.E.:
Studies of the pathogenesis of the GSR:
The John Hopkins Medical Journal 122 (1968) 375

16 Corrigan,J.J., Ray,W.C., May,N.:
Changes in the blood coagulation system associated with septicemia
New England J Med 279 (1968) 851

17 Corrigan,J.J., Abildgaard,Ch.F., van der Heiden, Schulman J.
Quantitative aspects of blood coagulation in the GSR
Pediat Res (1967) 39

18 Corrigan, J.J., Abildgaard, C.F., Seeler,R.A., Schulman, J.:
Quantitative aspects of blood coagulation in the GSR
II. Effect of cortisone
Pediat Res (1967) 99

19 Corrigan,J.J., Jordan,Ch.M.:
Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation
New England J Med 283 (1970) 779

20 Dennis,L.H., Eichelberger,I.W., Imman,M.M., Conrad,M.:
Depletion of coagulation factors in drug resistant plasmodium falciparum malaria
Blood 73 (1967) 713

21 Doughten,R.M., Pearson,H.A.:
DIC with aspergillus endocarditis: Fatal outcome following heparin therapy
J. Pediat 73 (1968) 576

22 Ekelund,H., Hedner,U., Astedt,B.:
The fibrinolytic system in human foetuses and newborns
XIII Int.Congr. Haemat., München 1970

23 Engström,L., Karger,L.:
Fibrinolytic activity in plasma of newborn infants
Acta pediatrica 53 (1964) 329

24 Evensen, S.A., Hjort,P.F.:
Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation
XIII Int.Congr. Haemat., München 1970 Scientific contribution

25 Fogel,B.J., Anias,D., Kuny,F.:
Platelet counts in healthy premature infants
J Pediat 73 (1968) 108

26 Fisher,S.H., Schwartz,M., Gottlieb,A., Ben Yoseph,N., Shapiro,S.
Fibrinolysis, fibrinogen and Faktor XIII in newborn infants
Thromb Diath Haemorrh 20 (1968) 542

27 Forman,E.N., Abildgaard,Ch.F., Schulman,I.
GSR: Role of the granulocyte in intravascular coagulation and renal cortical necrosis
Brit J Hemat 16 (1969) 507

28 Geiger,M.T., Duckert,P., Koller,F.:
Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII und IX bei Blutsippen
5 th Congr Europ Soc Haemat, Heidelberg, Springer 1956, 413

29 Goldenfarb,P.B., Zucker,S.; Corrigan,J.J., Cathey,M.:
The coagulation mechanism in acute bacterial infection
Brit J Hemat 18 (1970 643

30 Good,R.A., Thomas,L.:
Studies on the GSR: II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidney by a single injection of endotoxin in rabbits previously treated with thorotrast or trypan blue
J exp Med 96 (1952) 625

31 Good,R.A., Thomas,L.:
Studies on the GSR: Prevention of the local and generalized Shwartzman rections with heparin
J exp Med 97 (1953) 851

32 Graeff,H., Beller,F.K.:
Hematological studies during endotoxin infusions in rabbits
Thromb Diath Haemorrh 20 (1968) 420

33 Grosse-Brockhoff,F.:
Pathologische Physiologie
Springer Berlin 1969

34 Haseloff,O.W., Hoffmann,H.J.:
Kleines Lehrbuch der Statistik
De Gruyter, Berlin 1970

35 Hathaway,W.E., Mull,M.M., Pechet,G.S.:
DIC in the newborn
Pediatrics 43 (1969) 233

36 Haupt,H., Beseke,M., Zimmermann,H.:
Untersuchungen zur Differenzierung von Blutungsübeln in der Neugeborenenperiode
Klin Wschr 37 (1959) 220

37 Haupt,H.:
Untersuchungen zur Blutgerinnungssituation des Neugeborenen
Ztsch Kinderheilkunde 102 (1968) 136

38 Herrschlein,H.J., Steichele,D.F.:
Untersuchungen über das Auftreten von Fibrin(ogen)spaltprodukten bei Patientinnen mit intrauterin verstorbener Frucht
Med Welt 51 (1967) 3145

39 Holzknecht,F.:
Die Verbrauchskoagulopathie
Dtsch med Wschr 95 (1970) 1275

40 Hörder,M.H.:
Consumption coagulopathy in liver cirrhosis
Aus Mammen, Anderson, Barnhardt: Disseminated intravascular coagulation, Schattauer, New York 1969

41 Karitzky,D., Pringsheim,W., Zinsser,O., Künzer,W.:
Veränderung der Fibrinogenkonzentration im Plasma gesunder Frühgeborener am 1. Lebenstag
Zschr Kinderheilkunde 105 (1969) 15

41a Karitzky,D., Pringsheim,W., Künzer,W.:
Fibrinogen and Fibrinolysis in the respiratory distress syndrome: Observations during the first day of life
Acta Pediat Scand 59 (1970) 281

42 Karitzky,D., Künzer,W.:
Plasminogen und Fibrinogen im Plasma von Frühgeborenen am 1. Lebenstag
Monatschr Kinderheilkunde 106 (1970)

43 Komp,D.M., Sparrow,A.W.:
Polycythemia in cyanotic heart disease
- a study of altered coagulation
J Pediat 76 (1970) 231

44 Komp, D.M., Sparrow,A.W.:
Quantitation of secondary fibrinolysis in cyanotic heart disease
J Pediat 77 (1970) 679

45 Künzer,W.:
Besonderheiten der haemorrhagischen Diathesen beim Kind
Hdb der gesamten Hämatologie, 5.Bd., 3. Teil, 1964

46 Künzer,W., Karitzky,D.:
Zur immunologischen Fibrinogenbestimmung
in E.Deutsch: Immunologische Probleme der Blutgerinnung
Schattauer, Stuttgart 1968

47 Künzer,W., Lohmann,H., Oehlert,W., Strauch,M.:
Verbrauchskoagulopathie bei Panniculitis nodularis
febrilis non-suppurativa (Pfeifer-Weber-Christian)
Klin Wschr 48 (1970) 193

48 Künzer,W., Schindera,F., Mittermayer,C.:
Fetale Endocarditis und Verbrauchskoagulopathie
bei einem Neugeborenen
Dtsch med Wschr 95 (1970) 1107

49 Kuhn,W., Graeff,H.:
Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe
Thieme Stuttgart 1970

50 Lasch,H.G., Rodriguez-Erdmann,H.S., Westenhöfer,D.:
Der Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des
Shwartzman-Sanarelli Phänomens
Proc.8th Congr Europ Soc Haemat, Vienna 1961 p 469

51 Lasch,H.G.:
Therapeutic aspects of disseminated intravascular coagulation
aus Mammen, Anderson, Barnhardt: DIC, Schattauer 1969

52 Lasch,H.G.:
Klinik und Therapie disseminierter intravasculärer
Gerinnungsvorgänge
XIII. Int Congr Hemat, München 1970, scientific contribution,
p 121

53 Lee, L.:
RES clearence of circulating fibrin in the pathologie of the GSR
J exp Med 115 (1962) 1065

54 Ludwig, H.:
Pathogenese und Klinik perinataler Zirkulationsstörungen
aus Haberland/Matis: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3
Schattauer Stuttgart 1969

55 Margaretten,W., MacKay, D.G.:
The role of the platelet and the leukocyte in DIC caused by bacterial endotoxin
aus Mammen, Anderson, Barnhardt: DIC Schattauer 1969

56 Marget,W.:
Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer Infektionen im Neugeborenenalter
Dtsch med Wschr 92 (1967) 1848

57 Marget,W.:
Bakterielle Infektionen im Kindesalter
Münch med Wschr 111 (1969) 1

58 Medoff,H.S.:
Platelet counts in premature infants
J Pediat 64 (1964) 287

59 Miller,S.P., Davison,T.:
Defibrination syndrome in cancer: treatment with heparin
New York J Med 67 (1967) 452

60 Miller,D.R., Hanshaw,J.B., O'Leary,D.S., Hnilicka,J.V.:
Fatal disseminated herpes simplex virus infection and hemorrhage in the neonate
J Pediat 76 (1970) 409

61 Monneus,L., Schretlein,E.:
Intravascular coagulation in an infant with the hemolytic uremic syndrome
Acta Pediat 56 (1967) 436

62 Mosesson,M.W., Colman,R.W., Sherry,S.:
Chronic intravascular coagulation syndrome
New Endl J Med 278 (1968) 815

63 Müller-Berghaus,G., Huth,K., Krecke,H.J., Lasch,H.G.:
Blutlipide und intravasale Gerinnung in der Pathogenese des Sanarelli Shwartzman Phänomens
Schweiz. Med Wschr 94 (1964) 1519

64 Müller-Berghaus,G.:
Pathophysiology of DIC
aus Mammen, Anderson, Barnhardt: DIC, Schattauer 1969

65 Niewiarowski,S.:
New tests for the diagnosis of consumption coagulopathy
aus Mammen, Anderson, Barnhardt: DIC, Schattauer 1969

66 Niemetz,I., Nossel,H.L.:
Activated coagulation factors: in vivo and in vitro studies
Brit J Hemat 16 (1969) 337

66a Najjar,S.S., Ahmad,M.:
Heparin therapy in fulminant meningicoccämia
J Pediat 75 (1969) 449

67 Oehme,J.:
Über die physiologischen Grundlagen der Blutstillung Neugeborener
Monatszeitschrift für Kinderheilkunde 112 (1964) 447

68 Oski,F.A., Lawrence, I.L.:
Hematological problems in the newborn
Saunders Company, Philadelphia - London, 1966

69 Perlick.E.:
Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis
VEB Thieme Leipzig 1960

70 Rapaport,S.I., Tatter,D., Coeur Baron,N.:
Pseudomonas septicemia with intravascular clotting leading to the GSR
New Engl. J Med 271 (1964) 80

71 Riegel,K.:
Persönliche Mitteilungen

72 Rogner,G.:
Die Blutgerinnung bei Frühgeburten
Zeitschrift für Kinderheilkunde 84 (1960) 197

73 Schwick,H.G., Störiko,K.:
Laboratoriumsblätter Nr.1
Behringwerke Marburg 1966

74 Seeler,R.A., Forman,E.N., Bolger,I.F.,
Abildgaard,Ch.F., Schulman,I.:
Induction of intravascular coagulation and renal cortical necrosis in rabbits by simulaneous injection of thorotrast and endotoxin
Brit J Hemat 16 (1969) 501

75 Stamm,F.:
Einführung in die Klinik der Fibrinolyse
Karger, Basel 1962

76 Steichele,D.F., Herrschlein,H.J.:
Die intravasale Gerinnung bei bakteriellem Schock
Med Welt 19 (1968) 24

77 Steichele,D.F.:
Habilitationsschrift, Tübingen 1968

78 Stiehm,E.R., Clatanof,D.V.:
Split products of fibrin in the serum of newborns
Pediatrics 43 (1969) 770

79 Storb,U., Corvazier,P., Künzer,W.:
Fetales Fibrinogen
Klin Wschr 43 (1965) 488

80 Uttley, W.S., Allan,A.G.E., Cash,I.D.:
Fibrin/Fibrinogen degradation products in the sera of normal infants and children
Arch Dis Childh 44 (1969) 761

81 Wochner,R.D., Kulapongs,P., Bachman,F.:
125 J Fibrinogen turnover and coagulation studies in a patient with Kasabach-Merritt syndrome
J Lab Clin Med 70 (1967) 997

82 Wintrobe,M.M.:
Clinical Hematology
6 th Edition, Led & Febiger, Philadelphia

83 Owen,C.E., Oels,H.C., Bowie,E.I.W., Didisheim,P., Thomson,J.H.:
Chronic intravascular coagulation (ICF) syndrome
in Mammen, Anderson, Barnhardt: Disseminated intravascular coagulation, Schattauer New York, 1969

Lebenslauf

Am 26.7.1944 wurde ich, Arnd Remien, als Sohn des Kaufmanns Alfred Remien und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Bela, in Eutin geboren.

Meine Eltern wohnten in Malente, und so verbrachte ich mit meinen beiden Geschwistern die Kindheit dort. Nach vier Grundschuljahren in Malente besuchte ich drei Jahre lang das Eutiner Gymnasium und anschliessend das Gymnasium Kiel-Wellingdorf, bis zum Abitur im Frühjahr 1964.

Nach zwei Jahren Militärdienst begann ich im Sommersemester 1966 in München das Medizinstudium. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Herbst 1968. Vom September 1969 bis zum August 1970 führte ich den experimentellen Teil der Dissertationsarbeit an der Universitätskinderklinik München durch. Auszugsweise wurden Ergebnisse in der "Zeitschrift für Kinderheilkunde" im Frühjahr 1971 veröffentlicht. Im Dezember 1971 habe ich in München das medizinische Staatsexamen bestanden.